

通过自由基串联环化反应合成 4-喹诺酮类化合物

钱向阳 熊鹏 徐海超*

(厦门大学化学化工学院 厦门 361005)

摘要 4-喹诺酮结构广泛存在于天然产物和药物分子中。本工作以易得的 *N*-芳基-*O*-炔丙基氨基甲酸酯为原料, CO 为碳基源, 发展了一种高效、模块化合成 4-喹诺酮结构的方法。氨基甲酸酯底物经 2-碘酰基苯甲酸(IBX)氧化产生酰胺氮自由基, 进而发生自由基串联环化反应得到 4-喹诺酮结构。

关键词 自由基; 环化; 4-喹诺酮; 氧化

Modular Synthesis of Functionalized 4-Quinolones via a Radical Cyclization Cascade Reaction

Qian, Xiangyang Xiong, Peng Xu, Hai-Chao*

(College of Chemistry and Chemical Engineering, Xiamen University, Xiamen 361005)

Abstract 4-Quinolones are structural motifs prevalent in natural products and biologically active compounds. However, it remains challenging to synthesize 4-quinolones that bears diverse substituents at 2- and 3-positions. Herein we report an efficient and modular method for the synthesis of 4-quinolones from easily available *N*-aryl-*O*-propargyl carbamates and CO. The reactions employ 2-iodoxybenzoic acid (IBX) as an oxidant to oxidize the N-H group of the carbamate to generate an amide radical, which undergoes radical cyclization cascade with CO to afford the 4-quinolone product. The reactions provide speedy access to a series of 2,3-disubstituted 4-quinolones by varying the substituents of the carbamate substrate. Late stage functionalization employing Ni-catalysis allows the conversion of an OMe group on the 4-quinolone benzene ring to alkyl substituents, further increasing the diversity of the 4-quinolone product. The synthetic potential is further demonstrated by running the synthesis on gram scale and by preparation of an enantiomerically enriched 4-quinolone product. The typical procedure is detailed as follows: A magnetic stirring bar, the carbamate substrate (0.25 mmol), IBX (1.0 mmol), and anhydrous dimethyl sulfoxide (DMSO, 10 mL) were placed in a 50 mL stainless steel autoclave. The autoclave was sealed, vacuumed and purged five times with CO, and finally pressurized with 10 MPa of CO. The reaction vessel was heated at 90 °C for 12 h and then cooled to r.t.. Excess CO was released in a fume hood. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate (20 mL) and 5% NaHCO₃ (15 mL). The phases were separated. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (20 mL × 2). The combined organic solution was washed with 5% NaHCO₃ (20 mL) and brine (20 mL). The organic solution was dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was chromatographed through silica gel eluting with ethyl acetate/hexanes to give the desired product.

Keywords radical; cyclization; 4-quinolone; oxidation

1 引言

4-喹诺酮结构广泛存在于天然产物和药物中。比如莫西沙星(Moxifloxacin)、左氧氟沙星(Levofloxacin)、克林沙星(Clinfloxacin)等抗菌药^[1]及具有抗疟疾前景的化合物 ELQ-300^[2]都含有 4-喹诺酮核心结构(图 1)。传统合成方法需使用苛刻的反应条件, 在 C(2)和 C(3)位置也很难进行官能团化, 尤其无法引入手性基团。比如 Conrad-Limpach^[3]和 Gould-Jacobs^[4]合成方法需要在高温(>200 °C)或者强酸条件下通过芳胺和 1,3-二羰基化合物的缩合来构建核心环。因此发展更加高效、灵活的合成 4-喹诺酮结构方法很有必要^[5]。

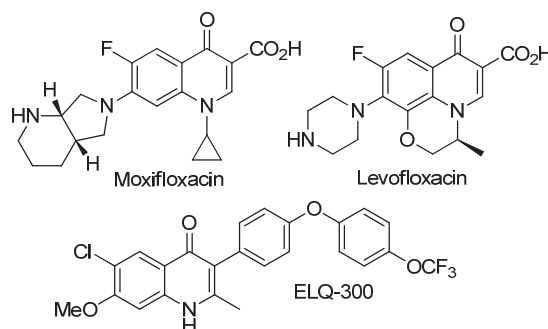


图 1 部分具有生物活性的 4-喹诺酮类化合物
Figure 1 Selected bioactive 4-quinolones

* E-mail: haichao.xu@xmu.edu.cn

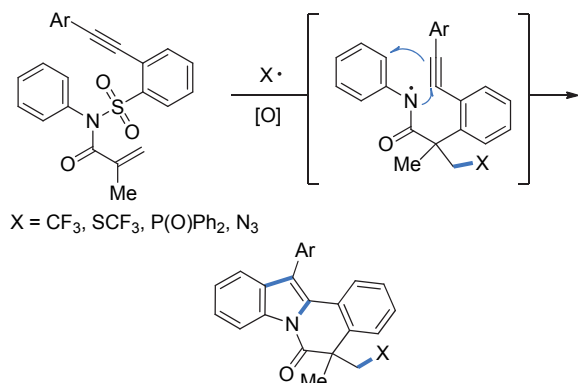
Received May 25, 2019; published July 1, 2019.

Supporting information for this article is available free of charge via the Internet at <http://sioc-journal.cn>.

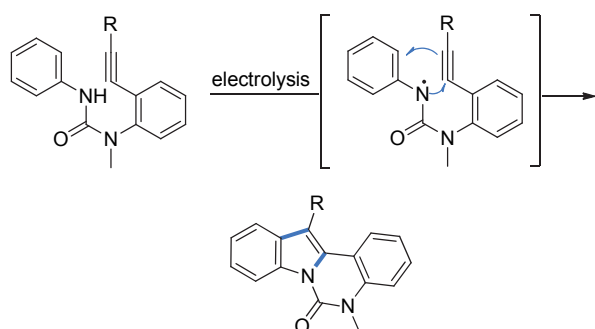
Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21672178) and Fundamental Research Funds for the Central Universities. 项目受国家自然科学基金(No. 21672178)和中央高校科研业务费资助。

自由基串联环化反应可以从相对简单的前体快速构建目标产物,是合成复杂多环结构的有效方法^[6]. 2015年, Nevado^[7]开发了自由基加成重排反应产生酰胺氮自由基的方法,利用自由基串联环化反应合成了吡啶结构(图 2a). 我们发展了电化学氧化酰胺 N—H 键形成氮自由基的方法,并通过其串联环化反应发展了合成多种氮杂环的方法^[8],其中包括吡啶类化合物(图 2b)^[8a]. 在本文中我们以 CO 为羰基源,通过自由基串联环化反应实现了 4-喹诺酮类化合物的高效合成(图 2c).

(a) Nevado's work [Ref. 7]



(b) Our previous work [Ref. 8a]



(c) This work

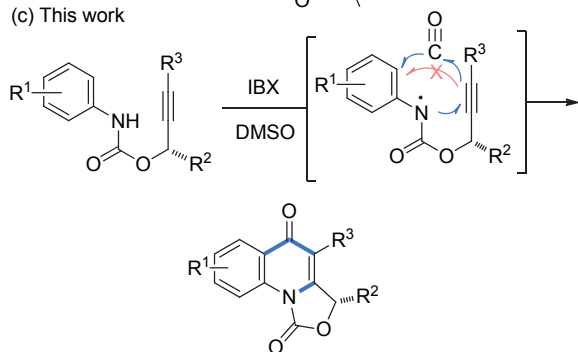


图 2 酰胺氮自由基介导的串联反应

Figure 2 Amidyl radical-mediated cascade reactions

2 结果与讨论

我们选用了炔丙基氨基甲酸酯类底物 **1a** 对成环反应条件进行了优化(表 1). Nicolaou 等^[9]报道了 IBX(2-碘酰基苯甲酸)与 THF 络合物氧化 N-芳基酰胺 N—H 键产生酰胺氮自由基的方法. 为了避免四氢呋喃(THF)对自

由基中间体的淬灭,我们选用二甲基亚砜(DMSO)为溶剂. 当使用 4 equiv. IBX 作为氧化剂,化合物 **1a** 在 10 MPa CO 气氛下 90 °C 反应 12 h 以 96% 的产率得到目标化合物 **2a** (Entry 1, 表 1). 由于 IBX 可氧化 DMSO, 因此需使用过量 IBX 以保障高转化率. 使用其他高价碘试剂比如 Dess-Martin 试剂、PhI(OAc)₂ 和 I₂O₅ 作氧化剂时无法得到预期产物或产率显著降低(Entries 2~4). 当采用 MeCN、DMF 或者 DMSO/THF (V:V=1:10)作溶剂时,收率也相对较差(Entries 5~7). 控制实验表明,反应需要在高压 CO 气氛中进行,在常压 CO 条件下无法得到产物(Entry 8). 在最优条件下反应可放大到克级规模(Entry 9).

表 1 反应条件优化

Table 1 Optimization of reaction conditions

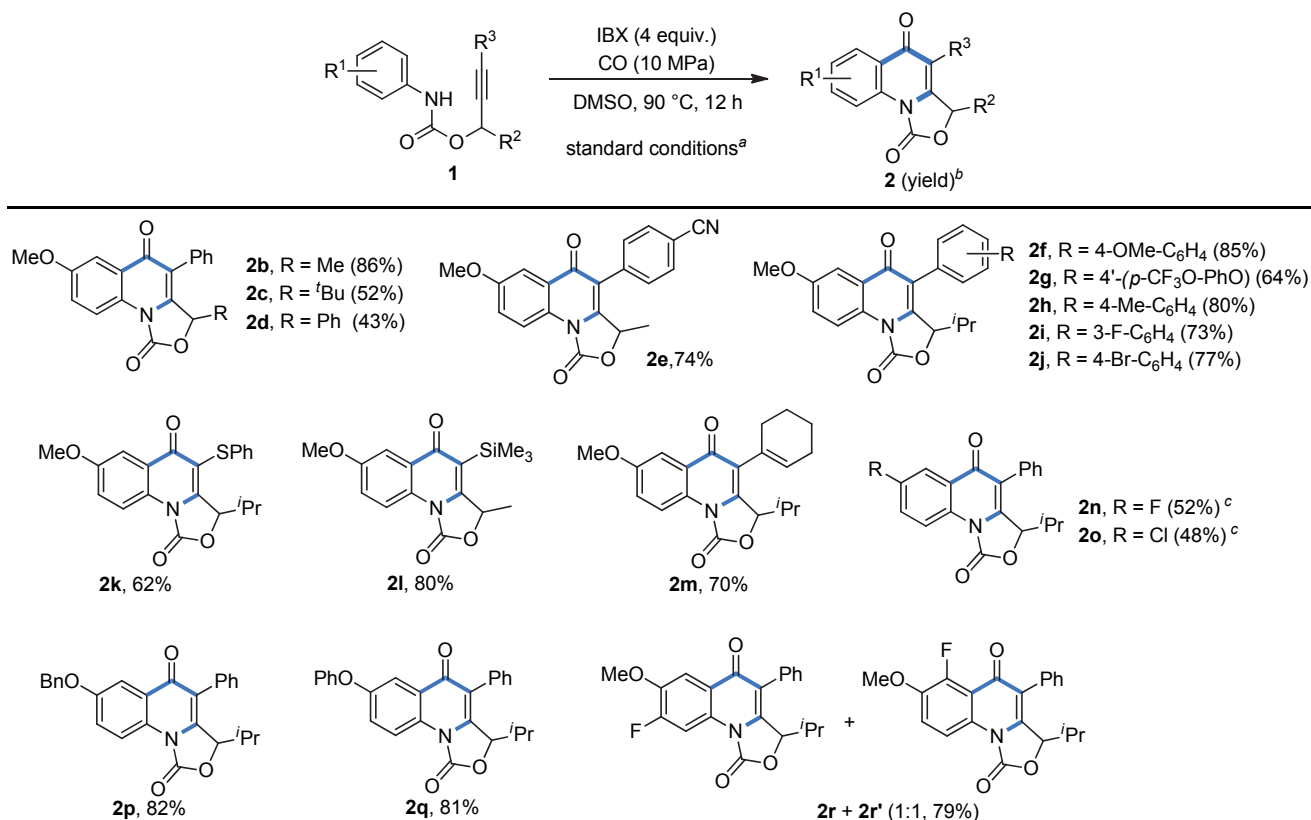
Entry	Deviation from the standard conditions	Yield ^b /%
1	none	96
2	PhI(OAc) ₂ as oxidant	0 (79)
3	I ₂ O ₅ as oxidant	0
4	DMP as oxidant	17 (28)
5	MeCN as solvent	20 (63)
6	DMF as solvent	0 (88)
7	DMSO/THF (1:10) as solvent	51 (25)
8	CO (balloon)	0 (39)
9	1.0 gram of 1a	80

^a Reaction conditions: **1a** (0.25 mmol), IBX (0.1 mmol), DMSO (10 mL), 90 °C, 12 h. ^b Isolated yield, recovered **1a** in parenthesis.

我们分别从炔丙位取代基、N-苯环不同电子效应、炔基取代基等方面对底物的适用范围进行了研究(表 2). 在炔丙位引入具有不同位阻基团时发现,甲基(**2b**)反应效率很高,叔丁基(**2c**)、苯基(**2d**)相对较低. 我们尝试了炔基上带有不同取代基的底物,发现炔基芳环取代基不论为给电子基团甲氧基(**2f**)、苯氧基(**2g**),甲基(**2h**)还是吸电子基团氰基(**2e**)、氟原子(**2i**)、溴原子(**2j**)均能取得良好的反应效果. 当炔基取代基为苯硫基(**2k**)、三甲基硅基(**2l**)、1-环己烯基(**2m**)时,也能以较好的产率得到目标产物. 然而 N-苯环的电性对反应效率影响很大. 该苯环对位为给电子基团的甲氧基(**2a**~**2m**)、苄氧基(**2p**)、苯氧基(**2q**)时反应效果较好,而当对

表2 底物拓展

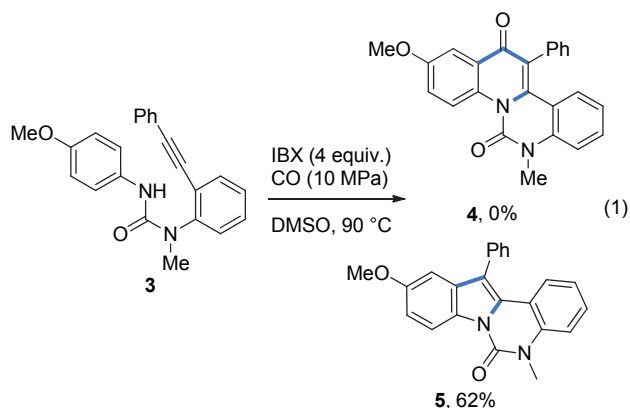
Table 2 Substrate scope



^a Reaction conditions: **1** (0.25 mmol), IBX (1.0 mmol), DMSO (10 mL), 90 °C, 12 h. ^b Isolated yield. ^c More IBX (1.0 mmol) was added after 12 h and reaction was continued for another 6 h.

位为氟(**2n**)、氯原子(**2o**)取代时,底物氧化电势升高,IBX则易与溶剂DMSO反应导致效率明显降低,需要补加额外4 equiv. IBX并延长反应时间才能实现底物的完全转化.含间位取代基的多取代苯环底物以较好的产率得到产物,但区域异构体**2r**/**2r'**比例接近1:1.

底物**3**在最优反应条件下并未得到预期产物**4**,而是以62%产率得到了吡啶**5**(Eq. 1)^[8a].



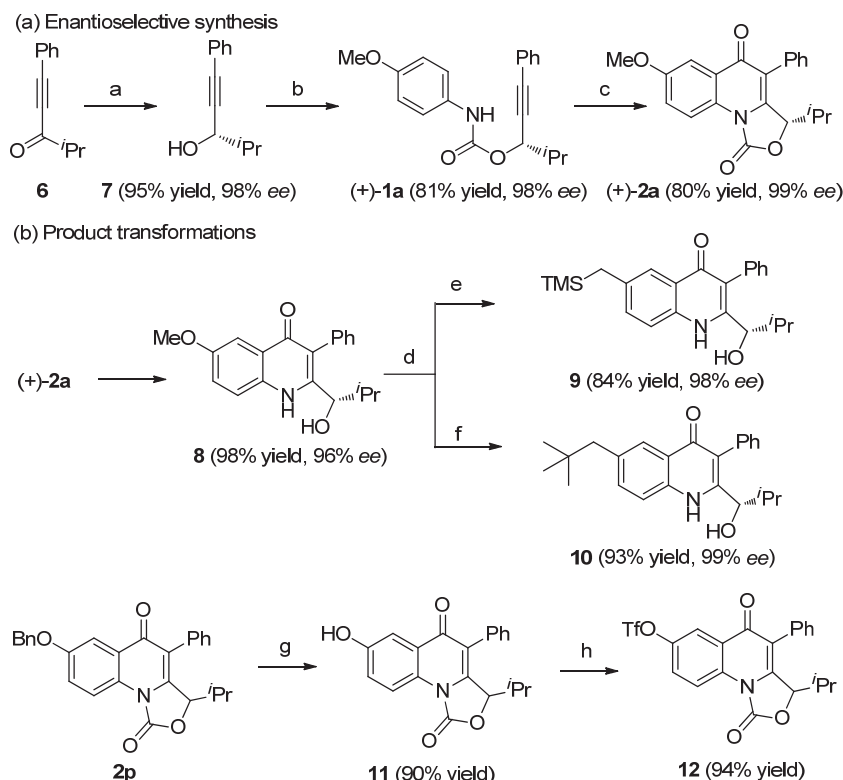
为了展现合成方法的潜在应用价值,我们合成了(+)-**2a**和**12**(图3).在已知反应条件下炔酮**6**可经两步反应高效转化为氨基甲酸酯底物(+)-**1a**^[10].该底物在标准反应条件下发生环化反应得到了(+)-**2a**,反应过程

中未发生消旋. (+)-**2a**发生水解反应得到化合物**8**.利用Chatani小组和Rueping小组发展的Ni催化反应条件可将**8**中甲氧基转化为TMSCH₂(**9**)和^tBuCH₂(**10**)基团^[11],这些转化反应过程中也没有发生消旋.此外,我们将苯氧基取代的产物**2p**在Pd/C条件下脱除苯基,与三氟甲磺酸酐反应得到化合物**12**.化合物**12**中的TfO基团可作为进一步转化的反应位点.

根据实验结果和文献报道,我们推测的反应机理如图4所示.化合物**1a**在DMSO中被IBX氧化形成酰胺氮自由基中间体**A**^[9],其发生5-*exo-dig*环化得到烯基自由基**B**.该烯基自由基与N-苯环发生分子内加成反应能垒高^[8a,8c,8f],因此烯基自由基从位阻较小一侧与CO反应得到羰基自由基**C**.而底物**3**发生6-*exo-dig*环化后得到的相应烯基自由基比**B**更易发生分子内环化,因此得到吡啶产物**5**^[8a].**C**经**D**和**E**发生快速异构得到**F**^[12].**F**发生环化和氧化芳构化得到最终产物**2a**.

3 结论

我们以CO为羰基源,发展了一种通过自由基串联环化反应合成4-喹诺酮结构的新方法.该方法从简单易得原料出发,通过自由基串联环化反应一步构筑两个环,可在4-喹诺酮结构的C(2)、C(3)以及苯环上引入多



Reaction conditions: (a) Ru[(S,S)-TsDPEN(mesitylene)]; (b) 4-MeOPhNCO, Et₃N, CH₂Cl₂; (c) IBX (4 equiv.), DMSO, 90 °C; (d) K₂CO₃, EtOH; (e) Ni(OAc)₂, TMSCH₂MgCl, toluene, 80 °C; (f) Ni(OAc)₂, ^tBuCH₂MgBr, toluene, 80 °C; (g) Pd/C, H₂; (h) Tf₂O.

图3 不对称合成4-喹诺酮(+)-2a及产物转化

Figure 3 Enantioselective synthesis of 4-quinolone (+)-2a and product transformations

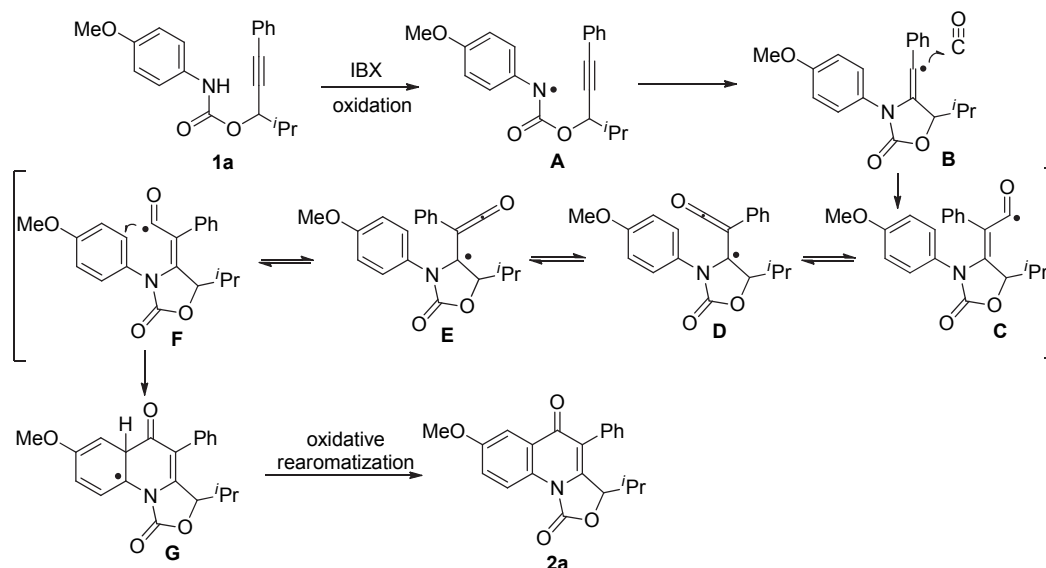


图4 可能的机理

Figure 4 Proposed mechanism

种基团。该方法的缺点包括需使用过量高价碘试剂和高压条件。课题组前期发展了系列电化学促进的氮自由基串联环化反应^[8], 该类反应无需使用氧化试剂, 但由于缺乏高压电解装置, 目前无法通过电氧化促进上述串联环化反应合成4-喹诺酮结构。

4 实验部分

将底物(0.25 mmol, 1.0 equiv.), IBX (1.0 mmol, 4.0 equiv.), 无水DMSO (10 mL)加入50 mL不锈钢高压釜中, 放入磁力搅拌子, 将高压釜拧紧。抽真空, 通入CO

气体, 重复置换气体 5 次, 最后使体系 CO 压力充至 10 MPa, 在 90 °C 油浴中反应 12 h. 自然冷却至室温, 在通风橱中将过量的 CO 经减压阀缓慢泄放. 反应液用 20 mL 乙酸乙酯稀释, 加入 15 mL 浓度 5% 的碳酸氢钠水溶液. 水相用 20 mL 乙酸乙酯萃取 2 次, 合并有机相, 分别用 20 mL 浓度 5% 碳酸氢钠、20 mL 饱和食盐水洗涤. 有机相用无水硫酸镁干燥、过滤、减压浓缩. 粗品使用乙酸乙酯/正己烷洗脱体系进行柱层析, 得到目标产物.

References

- [1] (a) Mitscher, L. A. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 559; (b) Zhanel, G. G.; Ennis K.; Vercaigne, L.; Walkty, A.; Gin, A. S.; Embil, J.; Smith, H.; Hoban, D. J. *Drugs* **2002**, *62*, 13.
- [2] (a) Nilsen, A.; Miley, G. P.; Forquer, I. P.; Mather, M. W.; Katneni, K.; Li, Y.; Pou, S.; Pershing, A. M.; Stickles, A. M.; Ryan, E.; Kelly, J. X.; Doggett, J. S.; White, K. L.; Hinrichs, D. J.; Winter, R. W.; Charman, S. A.; Zakharov, L. N.; Bathurst, I.; Burrows, J. N.; Vaidya, A. B.; Riscoe, M. K. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 3818; (b) Nilsen, A.; LaCrue, A. N.; White, K. L.; Forquer, I. P.; Cross, R. M.; Marfurt, J.; Mather, M. W.; Delves, M. J.; Shackelford, D. M.; Saenz, F. E.; Morrissey, J. M.; Steuten, J.; Mutka, T.; Li, Y.; Wirjanata, G.; Ryan, E.; Duffy, S.; Kelly, J. X.; Sebayang, B. F.; Zeeman, A.-M.; Noviyanti, R.; Sinden, R. E.; Kocken, C. H. M.; Price, R. N.; Avery, V. M.; Angulo-Barturen, I.; Jiménez-Díaz, M. B.; Ferrer, S.; Herreros, E.; Sanz, L. M.; Gamo, F.-J.; Bathurst, I.; Burrows, J. N.; Siegl, P.; Guy, R. K.; Winter, R. W.; Vaidya, A. B.; Charman, S. A.; Kyle, D. E.; Manetsch, R.; Riscoe, M. K. *Sci. Transl. Med.* **2013**, *5*, 177ra137.
- [3] Wang, Z. (2010). Conrad-Limpach Quinoline Synthesis. In *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*, Z. Wang (Ed.). doi:10.1002/9780470638859.conrr152.
- [4] Gould, R. G.; Jacobs, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 2890.
- [5] (a) Mukhina, O. A.; Kutateladze, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 2110; (b) Kwon, S.; Kang, D.; Hong, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 3671; (c) Shao, T.; Jiang, Z. *Acta Chim. Sinica* **2017**, *75*, 70. (d) Qiang Xie, Q.; Chen, X.-J.; Huang, P.-Q. *Acta Chim. Sinica* **2015**, *73*, 705.
- [6] (a) Malacria, M. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 289; (b) Curran, D. P. *Alldrichimica Acta* **2000**, *33*, 104.
- [7] Fuentes, N.; Kong, W. Q.; Fernandez-Sanchez, L.; Merino, E.; Nevado, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 964.
- [8] (a) Hou, Z. W.; Mao, Z. Y.; Zhao, H. B.; Melcamu, Y. Y.; Lu, X.; Song, J.; Xu, H.-C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 9168; (b) Zhu, L.; Xiong, P.; Mao, Z. Y.; Wang, Y. H.; Yan, X.; Lu, X.; Xu, H.-C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 2226; (c) Hou, Z.-W.; Mao, Z.-Y.; Song, J.; Xu, H.-C. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 5810; (d) Hou, Z.-W.; Yan, H.; Song, J.-S.; Xu, H.-C. *Chin. J. Chem.* **2018**, *36*, 909; (e) Hou, Z.-W.; Mao, Z.-Y.; Melcamu, Y. Y.; Lu, X.; Xu, H.-C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 1636; (f) Xu, F.; Long, H.; Song, J.; Xu, H.-C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 9017; (g) Long, H.; Song, J. S.; Xu, H. C. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 3129; (h) Xiong, P.; Xu, H.-H.; Xu, H.-C. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 2956.
- [9] Nicolaou, K. C.; Baran, P. S.; Zhong, Y. L.; Barluenga, S.; Hunt, K. W.; Kranich, R.; Vega, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2233.
- [10] Matsumura, K.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8738.
- [11] (a) Tobisu, M.; Chatani, N. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1717; (b) Guan, B.-T.; Xiang, S.-K.; Wu, T.; Sun, Z.-P.; Wang, B.-Q.; Zhao, K.-Q.; Shi, Z.-J. *Chem. Commun.* **2008**, 1437; (c) Leiendecker, M.; Hsiao, C.-C.; Guo, L.; Alandini, N.; Rueping, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 12912; (d) Tobisu, M.; Takahira, T.; Chatani, N. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4352.
- [12] (a) Matsubara, H.; Ryu, I.; Schiesser, C. H. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3610; (b) Uenoyama, Y.; Fukuyama, T.; Nobuta, O.; Matsubara, H.; Ryu, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 1075; (c) Fukuyama, T.; Nakashima, N.; Okada, T.; Ryu, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1006.

(Cheng, F.)